

Мутация BRCA как предиктор эффективности системного лечения у пациентки с первично-множественным синхронным раком (молочной железы, яичников и желудка)

Н.С. Призова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Л.В. Болотина, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

А.Л. Корниецкая, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

С.Ф. Евдокимова, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗНО) становятся все более актуальной проблемой в онкологии из-за роста заболеваемости и сложности подбора оптимальной терапии. Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* повышают риск развития рака молочной железы и яичников и могут служить предикторами чувствительности к системной терапии препаратами платины и PARP-ингибиторами, которые являются универсальными агентами для лечения этих ЗНО. В статье представлен клинический случай пациентки 63 лет с ПМЗНО: серозной карциномы яичников IV стадии с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов, раком молочной железы IIA стадии и перстневидно-клеточным раком желудка IIB стадии. При проведении молекулярно-генетического исследования методом NGS была выявлена герминальная мутация *BRCA1* (c.5382_5383insC). Пациентке проведено 6 курсов химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин, что привело к значительному уменьшению опухолевых очагов яичников и молочной железы, а также стабилизации опухолевого процесса в желудке по данным инструментальных методов обследования. После достижения частичного ответа выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2, экстирпации матки с придатками и радикальной мастэктомии справа. С учетом выявленной *BRCA1*-мутации пациентке в качестве поддерживающей терапии назначен PARP-ингибитор олапариб в течение 24 мес. в сочетании с ингибиторами ароматазы. На протяжении 2 лет наблюдения отсутствуют признаки прогрессирования какого-либо из выявленных ЗНО, терапия переносилась удовлетворительно, токсичность ограничивалась анемией 1-й степени. Данный клинический случай демонстрирует значение молекулярно-генетического тестирования и мультидисциплинарного подхода при ПМЗНО. Наличие герминальной мутации *BRCA1* позволило подобрать эффективную системную терапию, включающую платиносодержащую схему химиотерапии и PARP-ингибитор, и достичь стойкой ремиссии при множественной первично-синхронной опухолевой патологии. Приведенное наблюдение подчеркивает важность персонализированного подхода к лечению пациентов с множественными синхронными опухолями.

Ключевые слова: BRCA, рак молочной железы, рак желудка, рак яичников, первично-множественный синхронный, олапариб, клинический случай

Для цитирования: Призова НС, Болотина ЛВ, Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ. Мутация *BRCA* как предиктор эффективности системного лечения у пациентки с первично-множественным синхронным раком (молочной железы, яичников и желудка). *Медицинский совет*. 2025;19(21):73–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-515>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BRCA mutation as a predictor of systemic therapy response in a patient with synchronous multiple primary cancer (breast, ovarian, and gastric cancer)

Natalia S. Prizova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Larisa V. Bolotina, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Synchronous multiple primary malignancies (MPM) represent an increasingly relevant challenge in oncology due to rising the incidence and complexity of selecting optimal therapy. Germline mutations in *BRCA1/2* genes are associated with a higher risk of breast and ovarian cancers and may serve as predictors of sensitivity to systemic therapies, including platinum-based

chemotherapy and PARP inhibitors. We present a case of a 63-year-old female patient with MPM, including stage IV serous ovarian carcinoma with metastases in mediastinal lymph nodes, stage IIA breast carcinoma, and signet-ring cell gastric carcinoma stage IIB. Next-generation sequencing (NGS) identified a germline *BRCA1* mutation (c.5382_5383insC). The patient received six cycles of paclitaxel plus carboplatin chemotherapy, resulting in a significant reduction of ovarian and breast tumor lesions by more than threefold and stabilization of the gastric tumor as assessed by imaging. Following partial response, radical surgical treatment was performed, including distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy, hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, and right mastectomy. Considering the detected *BRCA1* mutation, maintenance therapy with the PARP inhibitor olaparib was administered for 24 months in combination with aromatase inhibitors. During two years of follow-up, no disease progression was observed, the therapy was well tolerated, and adverse effects were limited to grade 1 anemia. This case highlights the clinical value of molecular genetic testing and a multidisciplinary approach in patients with MPM. Identification of a germline *BRCA1* mutation allowed for selection of an effective systemic therapy, including platinum-based agents and a PARP inhibitor, achieving durable remission in the context of multiple synchronous primary tumors. The report underscores the importance of personalized treatment strategies for patients with synchronous multiple malignancies.

Keywords: *BRCA*, breast cancer, gastric cancer, ovarian cancer, synchronous multiple primary malignancies, olaparib, case report

For citation: Prizova NS, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Evdokimova SF. *BRCA* mutation as a predictor of systemic therapy response in a patient with synchronous multiple primary cancer (breast, ovarian, and gastric cancer). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-515>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение феномена первичной множественности опухолей приобретает все большую актуальность и значимость. Это прежде всего связано с повсеместным увеличением числа больных с синхронными процессами. За последние 10 лет отмечается существенный рост заболеваемости первично-множественными злокачественными образованиями (ПМЗНО). Так, среди впервые выявленных злокачественных новообразований в 2024 г. на долю первично-множественных опухолей приходилось 11,6%, в 2015 г. – 6,7%. Контингент больных с первично-множественными опухолями на конец 2024 г. составил 309 824 человека, что соответствует 7,2% (2015 г. – 4,3%) от общего числа онкологических больных, находящихся под диспансерным наблюдением [1, 2]. Наибольшую часть ПМЗНО составляют пациенты с двумя локализациями. Случаи заболеваний тройной локализации колеблются в пределах от 0,75 до 16%. Частота метасинхронных опухолей варьирует от 70,87 до 88,2%, синхронных – от 11,8 до 29,13% [3].

Очень важную роль в развитии ПМЗНО играют герминальные мутации у пробандов [4]. Наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* чаще всего обуславливает у женщин повышенный риск развития рака молочной железы и яичников. Носительство мутаций *BRCA* ассоциировано с примерно 60% риском развития рака молочной железы и 15–40% риском развития рака яичников в течение жизни [5–7]. Распространение патогенных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* характеризуется выраженной географической и этнической вариабельностью. Так, у евреев-ашкенази, составляющих более половины населения современного Израиля, преобладают 2 мутации в гене *BRCA1* (185delAG, 5382insC) и одна мутация в гене *BRCA2* (6174delT), у жителей Исландии – мутация 999del5 в гене *BRCA2*. У славянского населения в странах Восточной Европы широкое распространение получили мутации *BRCA1* – 5382insC, 300T>G (C61G), 4153delA [8, 9]. В российской популяции преобладают мутации 5382insC в гене *BRCA1* (около 80% от общей популяции мутаций), а также

часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG (около 20% от общей популяции мутаций)^{1,2}. Мутации в гене *BRCA2* также характеризуются повышенным риском возникновения рака простаты, поджелудочной железы и грудной (молочной) железы у мужчин [10–14]. Имеются отдельные данные о повышенной вероятности возникновения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, таких как колоректальный рак, рак желудка и рак пищевода у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, однако, эти сведения нуждаются в дополнительном изучении [15, 16]. У носителей мутаций *BRCA* зародышевой линии риск развития рака желудка в 4–6 раз выше и данный риск выше у пациентов с мутациями *BRCA1*, чем у пациентов с мутациями *BRCA2* [17, 18]. Среди всех случаев рака желудка, ассоциированного с мутацией *BRCA2*, 5,7% приходится на евреев ашкенази, что примерно в 5 раз выше, чем в общей популяции [19].

АСПЕКТЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА

Важность определения патогенных вариантов мутаций генов *BRCA1/2* у больных раком молочной железы и яичников имеет особое клиническое значение для подбора эффективной противоопухолевой лекарственной терапии. Препараты платины и ингибиторы поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) демонстрируют более высокие показатели достижения объективных ответов и безрецидивной выживаемости у носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с пациентами без наличия мутаций.

Отмечается, что дефицит функции *BRCA1/2* делает данный вид опухоли особо уязвимым к химиотерапевтическим средствам, повреждающим ДНК [20]. Механизм

¹ Любченко ЛН. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14. М.; 2009. 281 с. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/nasledstvennyi-rak-molochnoi-zhelezy-i-yaichnikov-dnk-diagnostika-individualnyi-prognoz-14>

² Поспехова НИ. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.02.07. М.; 2011. 260 с. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/kompleksnyi-analiz-nasledstvennoi-formy-raka-molochnoi-zhelezy-i-yaichnikov-molekulyarno->

действия препаратов платины заключается в способности образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК, вызывая ее повреждение. Это, в свою очередь, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках с нарушением ДНК репарации [21]. Добавление платинового агента к таксанам после проведенного курса антрациклинами у пациенток с раком молочной железы с наличием мутаций в гене *BRCA1/2* ассоциировано с более высокой частотой объективного ответа, по сравнению со стандартным режимом HAXT (58 против 31%). Кроме того, было установлено, что включение карбоплатина в стандартную схему неоадьювантной химиотерапии у пациенток с мутациями *BRCA 1/2* приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 82,6% против 47,9% [22].

Внедрение в онкологическую практику таргетного препарата олапариб значительно расширило возможности лекарственной терапии и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Проведен ряд клинических исследований эффективности олапариба в лечении рака яичников. Так, на ESMO 2018 г. были представлены результаты исследования SOLO-1, на основании которых был предложен новый стандарт 1-й линии лечения для пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*. В исследовании SOLO-1 участвовали больные раком яичников III–IV стадий с серозной *high grade* и эндометриоидной аденокарциномами и наличием мутации в генах *BRCA1/2*. После проведения стандартной химиотерапии 1-й линии (паклитаксел + карбоплатин) пациентки были рандомизированы в группу олапариба (таблетки 300 мг 2 раза в день в течение 2 лет в качестве поддерживающего лечения) и плацебо [23]. По оценке исследователей олапариб достоверно увеличил ВБП по сравнению с плацебо. Медиана времени без прогрессирования в группе олапариба составила 56 мес., в группе плацебо – 13,6 мес. Таким образом, риск прогрессирования опухолевого процесса снижается на 70% при приеме олапариба и половина больных раком яичников проживают 5 лет без признаков прогрессирования [24]. На ESMO 2022 представлен анализ 7-летнего наблюдения за данными пациентками. В группе олапариба медиана общей выживаемости (ОВ) была не достигнута, 7-летняя ОВ составила 67%. В группе плацебо медиана ОВ – 75,2 мес., 7-летняя ОВ – 46,5% [25]. Среди исследований по оценке эффективности лечения распространенного рака яичников в исследовании SOLO-1 получены лучшие показатели безрецидивной выживаемости больных на фоне терапии.

В рамках проведенного протокола среди основных видов токсичности при приеме олапариба зафиксированы тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. Наиболее частым проявлением токсичности 3–4-й степени была анемия. Снижение дозы олапариба или временное приостановление терапии позволяли большинству пациенток продолжить лечение в дальнейшем.

Олапариб был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) в качестве адьювантной терапии пациенток с HER2-отрицательным раком молочной железы и выявленной мутацией в гене

BRCA, основываясь на результатах рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы OlympiA³. В данном исследовании пациенты после стандартного первичного лечения, включавшего хирургическое вмешательство до или после 6 циклов и больше неоадьювантной / адьювантной химиотерапии с лучевой терапией или без таковой, были рандомизированы 1:1 для приема олапариба 300 мг 2 раза в день в течение 1 года (n = 921) или плацебо (n = 915). У 70% пациентов в каждой группе выявлена мутация *BRCA1*, у 30% – мутация *BRCA2*. Первые результаты были представлены в 2021 г. на конференции ASCO. Через 3 года наблюдения выживаемость без инвазивного компонента составила 85,9% в группе олапариба против 77,1% в группе плацебо, что означает снижение относительного риска рецидива или смерти на 42% [26, 27]. ОВ через 4 года наблюдения составила 89,8% в группе олапариба против 86,4% в группе плацебо [28]. Шестилетние результаты также продолжают демонстрировать клинически значимую эффективность адьювантной терапии олапарибом в сравнении с плацебо. Так, 6-летняя ОВ составила 87,5% в группе олапариба против 83,2% в группе плацебо, а выживаемость без инвазивного компонента 79,6 против 70,3% соответственно [29].

Механизм действия PARP-ингибиторов при раке желудка в настоящее время не изучен до конца. Известно, что примерно 12% опухолей желудка имеют признаки дефицита гомологичной рекомбинации, а мутация *BRCA1* в российской популяции встречается примерно в 3% случаев, что позволяет задуматься об эффективности использования PARP-ингибиторов при данной нозологии⁴. В настоящий момент существует несколько исследований о применении PARP-ингибиторов как в монотерапии, так и в комбинации. Так, например, в исследовании I/II фазы NCT03008278 51 пациенту с генерализованной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода проводилась терапия олапарибом и рамуцирумабом. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес. (95% ДИ 2,3–4,2), а медиана ОВ составила 7,3 мес. (95% ДИ 5,7–13,0). При стратификации по статусу HRD медиана ВБП увеличилась до 5,3 мес. для пациентов с HRD-положительными опухолями, достигла 2,5 мес. для HRD-отрицательных опухолей и 3,3 мес. для неизвестного статуса HRD (p = 0,27). Медиана ОВ для HRD-положительных опухолей оказалась 13,5, 6,9 мес. для HRD-отрицательных и 7,6 мес. для неизвестного HRD-статуса (p = 0,43). Увеличение ВБП и ОВ у пациентов с мутациями в генах *HRD* было статистически незначимым, что служит подспорьем для дальнейшего изучения эффективности PARP-ингибиторов при раке желудка [30].

Для иллюстрации эффективности применения препаратов платины и PARP-ингибиторов у пациентов – носителей мутации *BRCA* приводим клиническое наблюдение.

³ Lynparza approved in the US as adjuvant treatment for patients with germline *BRCA*-mutated HER2-negative high-risk early breast cancer. AstraZeneca. News release. March 11, 2022. Available at: <https://bit.ly/3tQePcn>.

⁴ Иванцов АО. Клинические и морфологические особенности *BRCA1*-ассоциированных опухолей человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12, 14.03.02. СПб.; 2019. 50 с. Режим доступа: https://www.niioncologii.ru/science/thesis/klinicheskie_i_morfologicheskie_osobennosti_brca1associirovannyh_opuholej_cheloveka/ivancov_avtoreferat.pdf.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1960 г.р. обратилась в МНИОИ им.П.А.Герцена в марте 2023 г. с жалобами на периодические боли ноющего характера в малом тазу и кровянистые выделения из половых путей. По данным проведенного комплексного обследования по расшифровке МРТ органов малого таза кзади от матки определялось кистозно-солидное образование размером до 10 см, тазовые лимфоузлы не изменены. По данным КТ органов малого таза, грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием были выявлены множественные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, местами образующие конгломераты: правые нижние паратрахеальные до 14 мм, бифуркационные до 19 мм, правые бронхопульмональные до 20 мм, трахеобронхиальные слева до 10 мм. В малом тазу определялся кистозно-солидный опухолевый конгломерат, вероятно, исходящий из яичников, общими размерами 108 × 71 мм. По брюшине единичные импланты, наибольшие в большом сальнике до 12 мм и в брыжейке подвздошной кишки до 22 мм (индекс PCI = 7), в тазу следовое количество выпота. По результатам морфологического исследования биоптата яичника обнаружен рост низкодифференцированной карциномы солидного строения. Иммуногистохимическая картина низкодифференцированной карциномы, вероятнее всего, серозной.

При дообследовании также у пациентки был диагностирован рак правой молочной железы cT2N0M0, IIA стадии. По данным УЗИ в правой молочной железе в проекции структур сосково-ареолярного комплекса определялись гипоехогенные опухолевые изменения, гетерогенной структуры, с неровными нечеткими контурами, размерами 22 × 17 × 12 мм. По результатам гистологического исследования: инвазивный протоковый рак молочной железы G2. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов выявлена интенсивная экспрессия 90% ядер клеток опухоли (Allred Score 8 баллов), в реакции с антителами к рецепторам прогестерона умеренная экспрессия 70% ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), экспрессия онкопротеина *cerbB-2* (HER2/neu) отрицательная, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 24%.

При проведении ЭГДС на границе нижней трети тела и антрального отдела желудка по большой кривизне выявлена инфильтрация до 22 × 12 мм красного цвета, с конвергенцией складок. Взята биопсия, морфологически перстневидно-клеточный рак желудка с очагами изъязвления. Отмечалось повышение уровня опухолевых маркеров СА 125 до 909,7 Ед/мл, СА 72,4 – 17,62 Ед/мл.

Пациентке 1 апреля 2023 г. выполнена диагностическая лапароскопия с забором смывов с брюшины. Цитологическое и иммуноцитохимическое исследования с эпителиальным маркером МOC-31 подтвердили наличие единичных комплексов аденогенного рака среди клеток мезотелия. Выполнена пункция внутригрудного лимфатического узла. По данным морфологического исследования в лимфатическом узле определяется метастаз низкодифференцированного рака солидного строения, вероятнее всего, аденогенного. Проведено иммуногистохимическое исследование с применением антител к TTF1, CK7, WT1, Ingibin A,

Mammaglobin, ER, PR. Все опухолевые клетки экспрессируют CK7 и WT1, в них выявляется экспрессия ER-60%. Реакция с антителами TTF1, Ingibin A, Mammaglobin, PR – отрицательная. При сравнении данной метастатической опухоли с препаратами биопсии образования яичника отмечается схожее гистологическое строение и одинаковый иммунофенотипический профиль. Иммуноморфологическая картина соответствует метастазу серозной карциномы яичника во внутригрудные лимфатические узлы.

Таким образом, сформулирован окончательный клинический диагноз – «ПМCR: 1) Рак яичников cT3cN0M1(lym), IV ст. 2) Рак n/3 желудка cT3N0M0, IIB ст. 3) Рак правой молочной железы cT2N0M0, IIA ст. Люминальный тип B, Her2/neu-негативный подтип».

У пациентки обнаружена герминальная мутация в 20 экзоне гена *BRCA1* – инсерция со сдвигом рамки считывания, приводящая к появлению раннего стоп-кодона (c.5382_5383insC p.Gln1756ProfsTer74; rs80357906) посредством молекулярно-биологического исследования методом NGS. Мутация гена *BRCA2* не обнаружена.

Принимая во внимание первично-множественный характер заболеваний, распространенность опухолевого процесса яичников (с поражением внутригрудных лимфатических узлов), гистологическую структуру опухолей на межотделенческом консилиуме выработан план лечения – проведение курсов лекарственного противоопухолевого лечения препаратами паклитаксел + карбоплатин. С 04.05.2023 по 22.06.2023 реализовано 3 курса терапии. По данным контрольного инструментального обследования ранее выявленные множественные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы не визуализируются, определяются единичные до 10 мм по короткой оси (рис. 1).

В малом тазу определяется кистозно-солидный опухолевый конгломерат, исходящий из яичников, общими размерами 45 × 62 мм (ранее при аналогичном исследовании до 108 × 71 мм). По брюшине выявляются единичные диссемины, наибольшие в большом сальнике до 12 мм (без динамики) и в брыжейке подвздошной кишки до 16 мм (ранее 22 мм). На УЗИ молочных желез от 31.07.2023 справа на том же фоне за ареолой визуализируется объемное образование размерами около 11 × 9 × 8 мм – по сравнению с предыдущим исследованием уменьшилось более чем в 2 раза. При эндоскопическом исследовании, выполненном в августе 2023 г., на границе нижней трети тела и антрального отдела желудка на границе большой кривизны и задней стенки визуализируется инфильтративно-язвенная опухоль размером до 2,2 см, с конвергенцией складок и дном, выстланным фибрином, при осмотре в режиме NBI – с патологически извитыми капиллярами в зонах изъязвления, без существенной динамики по сравнению с исследованием от 03.02.2023. Опухолевые маркеры от 27.07.2023 СА 125 – 8 Ед/мл; СА 72,4 – 11,9 ед/мл. Таким образом, по результатам контрольного обследования положительная динамика по заболеванию яичников и правой молочной железы, стабилизация онкологического процесса желудка. Принято решение о продолжении химиотерапевтического лечения по прежней схеме. Суммарно реализовано 6 курсов терапии по схеме паклитаксел + карбоплатин до 29.08.2023.

По данным контрольной КТ органов малого таза, грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. В левом яичнике сохраняется опухолевое образование диаметром 36 мм (рис. 2). Лимфатические узлы не увеличены, по ходу воротной вены до 7 мм. В большом сальнике центрального мезогастрия узел до 15 мм (без динамики), в брыжейке подвздошной кишки до 16 мм (ранее 22 мм). Выпота в брюшной полости не выявлено. Также отмечалась эхографическая картина дальнейшей положительной динамики со стороны образования правой молочной железы по сравнению с исследованием от июля 2023 г. в виде уменьшения его размеров до 8 × 5 × 8 мм. По данным ЭГДС от 18.09.2023 без существенной динамики.

Учитывая положительную динамику, пациентке 07.10.2023 выполнено оперативное лечение в объеме дистальной субтотальной резекции желудка, ЛАЭ Д2, экстирпации матки с придатками.

По результатам планового морфологического заключения в желудке опухоль размером 3,3 × 0,6 см, тубулярная аденокарцинома желудка с перстневидноклеточным компонентом низкой степени злокачественности (Low-grade WHO 2019, умеренной степени дифференцировки (G2)). Опухолевые структуры распространяются в толще мышечного слоя стенки желудка. Определяются очаги эндолимфатической и периневральной опухолевой инвазии, достоверных признаков эндovasкулярной опухолевой инвазии не выявлено. Опухоль расположена на расстоянии 6,5 см от проксимального края резекции и в 11,0 см от дистального края резекции. Во всех исследованных краях резекции без опухолевого роста. G2 pT2 L1 VO Pn1 R0.

Морфологическая картина соответствует серозной карциноме левого яичника с вовлечением левой маточной трубы. Опухоль высокой степени злокачественности с признаками умеренно выраженного регресса опухоли на фоне проводимого лечения TRG 2 по системе Tumor Regression Grade. Матка, правые придатки с шейкой и перешейком атипичных клеток не содержит урT3b (FIGO IIIB) L0 VO Pn0 R0.

Всего выявлено и исследовано 22 лимфатических узла регионарной жировой клетчатки желудка, в 4 из которых определяются метастазы карциномы без экстранодального распространения, морфология которых различна. С целью уточнения гистогенеза метастазов (желудок? / яичник?) выполнено ИГХ-исследование. При ИГХ-исследовании из 22 лимфатических узлов регионарной жировой клетчатки метастазы тубулярного компонента аденокарциномы желудка в 3 лимфатических узлах наибольшим диаметром до 3 мм без экстранодального распространения pN2. Метастазы серозной аденокарциномы *high grade* в одном лимфоузле наибольшим диаметром до 15 мм без экстранодального распространения (pN1b).

Следующим этапом комплексного лечения выполнена радикальная мастэктомия справа, биопсия сторожевых лимфатических узлов. По данным гистологического исследования послеоперационного материала – инфильтративная протоковая карцинома правой молочной железы с выраженным терапевтическим патоморфозом. Достоверных признаков ангиоваскулярной и периневральной инвазии

не обнаружено. Размеры опухолевого ложа 27 × 20 мм. Края резекции без опухолевого роста. Класс остаточной опухолевой нагрузки RCB1 (1.317) урT2N0 R0 L0V0 Pn0, ИГХ: РЭ 7 баллов, РП 4 балла, Her2neu 1+, Ki-67 10%.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, первично-множественный характер заболевания, объемом выполненного оперативного вмешательства, наличие BRCA1 мутации, а также достигнутый положительный эффект на фоне проведения лекарственной противоопухолевой терапии по схеме паклитаксел + карбоплатин, пациентке была рекомендована поддерживающая терапия PARP-ингибитором олапариб в течение 2 лет или до прогрессирования (если последнее наступит раньше) в сочетании с адъювантной гормональной терапией ингибиторами ароматазы в течение 5 лет.

Пациентке регулярно проводятся контрольные обследования (27.02.2023, 14.06.2024, 18.09.2024, 22.01.2025, 27.06.2025, 24.10.2025), по данным которых признаков прогрессирования опухолевого процесса не отмечено (рис. 3). Опухолевые маркеры CA-125, CA 72.4 в пределах референсных значений.

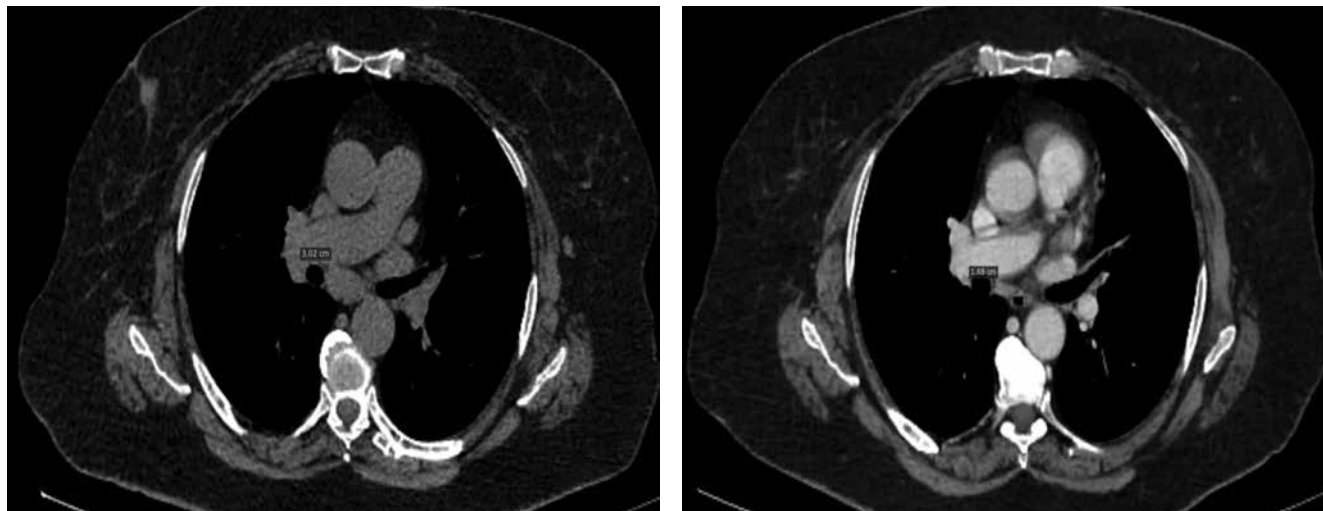
С учетом реализации всего объема поддерживающей таргетной терапии (24 мес.) принято решение об отмене олапариба. Пациентка продолжает гормональную терапию ингибиторами ароматазы. Очередное контрольное обследование запланировано на апрель 2026 г. Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует прежде всего необходимость проведения комплексной своевременной диагностики, включая методы молекулярно-генетического профилирования, у пациентов для точной установки диагноза и определения рациональной лечебной тактики. Серьезную клиническую проблему представляет дифференциальная диагностика в отношении наличия у пациента второго / третьего синхронного новообразования и метастазами первичной опухоли. С этой целью важна морфологическая верификация всех доступных опухолевых очагов. Выполненные биопсии образования яичника, молочной железы, желудка, а также измененных внутригрудных лимфатических узлов и брюшины, сравнение биоптатов между собой и проведенные дополнительные ИГХ-исследования в представленном клиническом наблюдении позволили определить распространенность каждого из онкологических процессов, а выявленная посредством молекулярно-биологического исследования методом NGS мутация в 20 экзоне гена *BRCA1* явилась основным предиктором для выбора схемы 1-й линии лекарственной противоопухолевой терапии. Применение платиносодержащей химиотерапии позволило достичь положительной динамики в виде уменьшения в 3 раза опухолевого конгломерата в малом тазу и образования правой молочной железы и стабилизации рака желудка. Достигнутый эффект позволил выполнить радикальное симультанное оперативное вмешательство в объеме субтотальной резекции желудка, ЛАЭ Д2, экстирпации

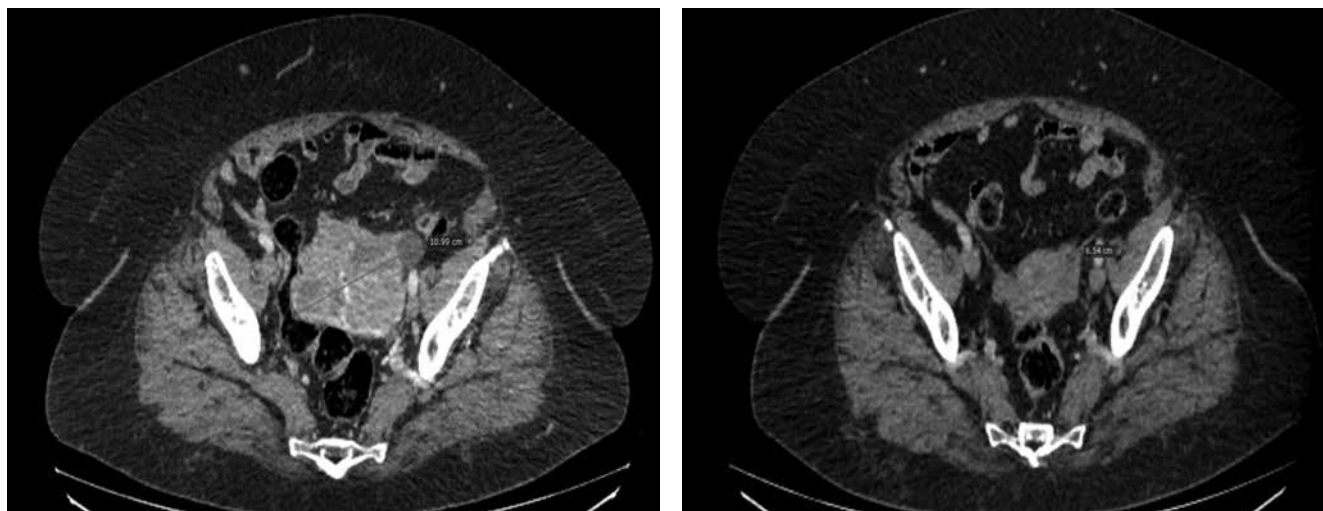
● **Рисунок 1.** КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием. Оценка динамики размеров метастатически измененных внутригрудных лимфатических узлов после 3-го курса химиотерапии

● **Figure 1.** Chest CT with IV contrast. Evaluation of the size dynamics of metastatic intrathoracic lymph nodes after the third cycle of chemotherapy



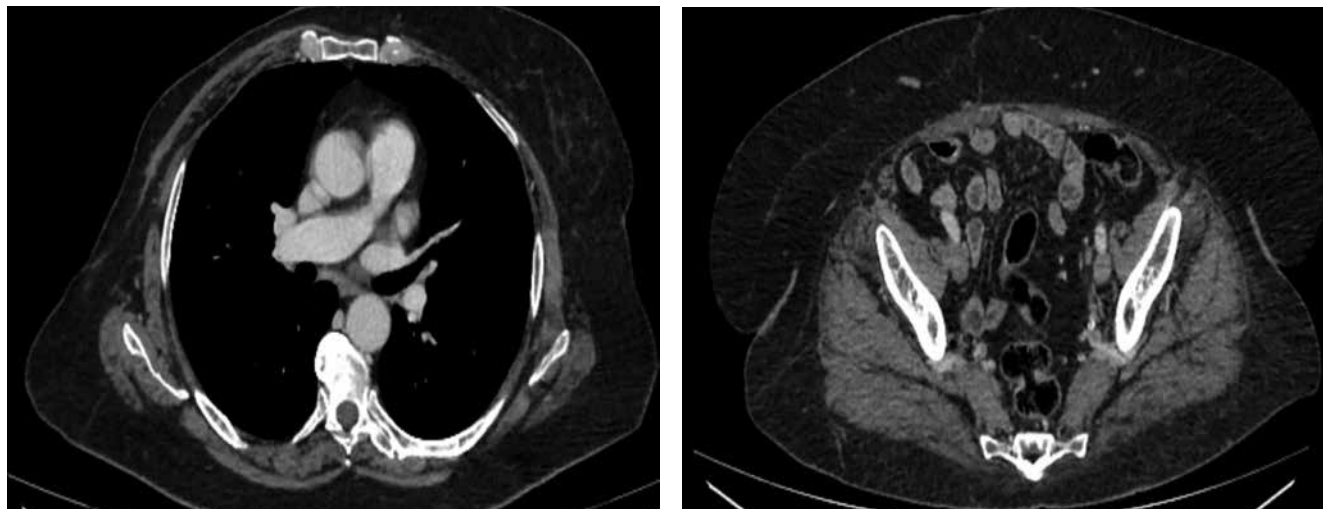
● **Рисунок 2.** КТ органов малого таза с в/в контрастированием. Динамика размеров опухолевого конгломерата в малом тазу после 6-го курса химиотерапии

● **Figure 2.** Pelvic CT with IV contrast. The size dynamics of a tumor mass in the pelvis after the sixth cycle of chemotherapy



● **Рисунок 3.** КТ-картина органов грудной клетки и малого таза в настоящее время

● **Figure 3.** Chest and pelvic CT image at present time



матки с придатками, резекции большого сальника, а затем радикальной мастэктомии справа. Настоящий клинический пример демонстрирует, что решение вопроса об оперативном этапе должно приниматься с тщательной оценкой рисков и потенциальной пользы, активная хирургическая тактика может быть оправдана даже при ПМЗНО и IV стадии опухолевого процесса.

Опираясь на результаты исследования SOLO1, назначение поддерживающей таргетной терапии препаратом олапариб в данной клинической ситуации представляется необходимым этапом лечения, что подтверждается длительностью безрецидивного периода, к настоящему времени превысившего 24 мес. На фоне терапии олапарибом клинически значимой токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность не превышала 1-й ст. и проявлялась анемией. Другие нежелательные явления отмечены не были. Благодаря современной противоопухолевой системной терапии в сложной клинической ситуации удалось достигнуть длительного контроля над заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении отражена важность применения мультидисциплинарного подхода в лечении онкологических больных. Использование цитостатической, таргетной, гормональной терапии, а также хирургических этапов лечения позволило добиться стойкой и длительной ремиссии у пациентки – носителя мутации в гене *BRCA1*, несмотря на наличие местнораспространенных заболеваний желудка и молочной железы, генерализованного рака яичников с поражением внутригрудных лимфатических узлов. Применение современной противоопухолевой системной терапии, в том числе и в поддерживающем режиме, позволило на сегодняшний день при отсутствии токсических реакций достичь 2-летнего безрецидивного периода.



Поступила / Received 16.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2025

Принята в печать / Accepted 24.11.2025

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025 275 с. Режим доступа: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2016. 236 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yzkprp>.
- Zhai C, Cai Y, Lou F, Liu Z, Xie J, Zhou X et al. Multiple Primary Malignant Tumors – A Clinical Analysis of 15,321 Patients with Malignancies at a Single Center in China. *J Cancer*. 2018;9(16):2795–2801. <https://doi.org/10.7150/jca.25482>.
- Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Мусин ШИ, Измайлов АА, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ. Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2023;13(3):221–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>.
- Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin SH, Izmailov AA, Menshikova IA, Sultanbaeva NI. Predictors of Multiple Primary Malignancies: Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2023;13(3):221–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–1130. <https://doi.org/10.1086/375033>.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Chai Y, Chen Y, Zhang D, Wei Y, Li Z, Li Q, Xu B. Homologous Recombination Deficiency (HRD) and BRCA 1/2 Gene Mutation for Predicting the Effect of Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022;12(2):323. <https://doi.org/10.3390/jpm12020323>.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169–180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4).
- Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, Majithia N, Allen BA, Kidd J et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med*. 2018;20(1):119–127. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.85>.
- Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020;77(1):24–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.025>.
- Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, Agnarsson BA, Aittomäki K, Alducci E et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1218–1230. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2134>.
- Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, Frampton GM, Ross JS, Gregg JP et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:442–465. <https://doi.org/10.1200/po.19.00345>.
- Power R, Leavy C, Nolan C, White N, Clarke R, Cadoo KA et al. Prevalence of pancreaticobiliary cancers in Irish families with pathogenic BRCA1 and BRCA2 variants. *Fam Cancer*. 2021;20(2):97–101. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00205-1>.
- Avanesyan AA, Sokolenko AP, Ivantsov AO, Kleshchev MA, Maydin MA, Bizin IV et al. Gastric Cancer in BRCA1 Germline Mutation Carriers: Results of Endoscopic Screening and Molecular Analysis of Tumor Tissues. *Pathobiology*. 2020;87(6):367–374. <https://doi.org/10.1159/000511323>.
- Maccaroni E, Giampieri R, Lenci E, Scorticchini L, Bianchi F, Belvederesi L et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: When to expect the unexpected? *World J Clin Oncol*. 2021;12(7):565–580. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i7.565>.
- Chen W, Wang J, Li X, Li J, Zhou L, Qiu T et al. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol*. 2013;30(1):423. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0423-5>.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1365–1372. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.18.1365>.
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010;47(7):436–444. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.074237>.
- Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, Blotta S, Quaresima B, Martelli et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1285–1291. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600859>.
- Иманитов ЕН, Криворотко ПВ, Еналдиева ДА, Бессонов АА, Донских ПБ, Соколенко АП и др. *Рак молочной железы: критерии включения в программу панельного генетического тестирования мутаций BRCA1/2*. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2023. 48 с. Режим доступа: https://brca-russia.ru/wp-content/uploads/2023/08/imyanitov_e_n_geneticheskoe_testirovanie_pri_rmzh_2023.pdf.
- Zhang J, Yao L, Liu Y, Ouyang T, Li J, Wang T et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer*. 2021;148(4):941–949. <https://doi.org/10.1002/ijc.33234>.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.

24. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1721–1731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3).
25. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>.
26. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>.
27. Adjuvant Olaparib Improves Disease-Free Survival in Early, High-Risk, BRCA-Mutated, HER2- Breast Cancer. *Oncologist.* 2021;26(S3):S3–S4. <https://doi.org/10.1002/onco.13863>.
28. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, Phillips K-A, Eisen A, Johannsson OT et al. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Annals of Oncology.* 2022;33(5):566–568. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.008>.
29. Garber J, Cameron D, Campbell Ch, Yothers G, Taboada M, El-Abed S et al. OlympiA: A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1 & BRCA2 pathogenic variants & highrisk HER2-negative primary breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2025;31(12 Suppl.):GS1-09. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-GS1-09>.
30. Cecchini M, Cleary JM, Shyr Y, Chao J, Uboha N, Cho M et al. NCI10066: a Phase 1/2 study of olaparib in combination with ramucirumab in previously treated metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2024;130(3):476–482. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02534-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.С. Призова, А.Л. Корниецкая

Написание текста – Н.С. Призова

Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова

Обзор литературы – Л.В. Болотина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia S. Prizova, Anna L. Kornietskaya

Text development – Natalia S. Prizova

Collection and processing of material – Sevindzh F. Evdokimova

Literature review – Larisa V. Bolotina

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Larisa V. Bolotina

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Призова Наталия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; sonrisa3n@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; kornietskaya@mail.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, врач-онколог, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Information about the authors:

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; sonrisa3n@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com